

**MESSUNGEN VON CORTICALISDICKE UND
DIAPHYSENDURCHMESSER AN
RÖNTGENBILDERN DER MITTELHANDKNOCHEN
VON ZÖLIAKIEKRANKEN UND
NICHT ZÖLIAKIEKRANKEN KINDERN**

Grietje Rüger

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554614_0095

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Betke

MESSUNGEN VON CORTICALISDICKE UND DIAPHYSEN-
DURCHMESSER AN RÖNTGENBILDERN DER MITTEL-
HANDKNOCHEN VON ZÖLIAKIEKRANKEN UND
NICHT ZÖLIAKIEKRANKEN KINDERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Grietje Rüger

aus

Oldenburg

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Professor Dr. K. Betke

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 12. 1976



Inhaltsverzeichnis

1. Einführung

1.1 Knochenveränderungen bei gluteninduzierter Enteropathie	3
1.2 Theorie der Kalziumresorption im Dünndarm und ihre Störmöglichkeiten bei der gluteninduzierten Enteropathie	6
1.3 Corticalisdicke und Diaphysendurchmesser von Mittelhandknochen als Kenngrößen für Knochen- substanzveränderungen	9
1.4 Aufgabenstellung	10

2. Methodik

2.1 Materialauswahl (Krankengut)	11
2.2 Gemessene Größen und Meßmethoden	14
2.3 Verwendete statistische Methoden	16
2.4 Meßgenauigkeit	18

3. Ergebnisse

3.1 Darstellung der erhobenen Meßwerte	21
3.2 Auswertung der erhobenen Meßwerte	30

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Nachwort

Lebenslauf

1. Einführung

1.1 Knochenveränderungen bei gluteninduzierter Enteropathie

Die gluteninduzierte Enteropathie (Zöliakie) ist ätiologisch durch eine Schädigung der Dünndarmschleimhaut gekennzeichnet, die durch das im Getreidekleber vorkommende α -Gliadin verursacht wird. Diese Schädigung imponiert meist als subtotale bis totale Atrophie der Dünndarmschleimhautzotten. Die Zöliakie wird daher durch mikroskopische und histologische Untersuchung eines Dünndarmschleimhautexcisates, welches man mit Hilfe der Saugbiopsie gewinnt, nachgewiesen. Folge der gravierenden anatomischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut sind vielfältige Resorptionsstörungen und die entsprechenden Mangelerscheinungen im kindlichen Organismus (vergleiche Bock [3], Seiten 282ff.). Sie ergeben das typische und klinisch eindrucksvolle Zöliakiesyndrom mit folgenden kennzeichnenden Befunden (nach Harms [17], Seite 7):

1) Klinische Symptomatik:

- 1) Anamnese: normales Gedeihen in den ersten Lebensmonaten, danach Gedeihstörungen und Stimmungsverlust
- 2) Abmagerung des Körpers, evtl. Exsikkose
- 3) Entleerung massiger, übelriechender, fettglänzender Stühle
- 4) Appetitlosigkeit
- 5) Erbrechen
- 6) großes schwappendes Abdomen
- 7) auffallendes psychisches Verhalten
- 8) Muskelhypotonie
- 9) Gesichtsblassheit

- 10) Ödeme
 - 11) Unterlänge (bei längerem Bestehen der Krankheit).
- 2) Typische Laborbefunde (vergleiche auch Malamitsi |33|, Seite 18):
- 1) Nachweis von Glutenantikörpern im Serum
 - 2) erniedrigtes Serum-Eisen
 - 3) oraler D-Xylosetest unter 10% Wiederfindung im Fünf-Stunden-Urin.
- 3) Typische Röntgenbefunde:
- kalkarmes Skelett.

Dem Symptom (röntgenologisch erfaßbarer) Knochenveränderungen bei der Zöliakieerkrankung widmete vermutlich als erster G. Fanconi |10| beträchtliche Aufmerksamkeit. Er beschrieb dieses Symptom folgendermaßen:

"Immer fand sich eine Osteoporose, die oft recht hohe Grade erreichte. Die Knochen sind kalkarm, durchsichtig, die Spongiosa weitmaschig, die einzelnen Bälkchen ganz dünn. Recht häufig sind diese ungleichmäßig verkalkt, so daß die Spongiosa wie von einem zweiten, kräftigeren, aber sehr lockeren Faserwerk durchzogen erscheint. ... Auch die Corticalis fasert sich auf, wird immer schmaler, zuletzt ist sie nur noch ein dünner Saum. ... Es ist klar, daß solche Knochen außerordentlich leicht brechen."

(An den Röntgenaufnahmen der Hände unserer Zöliakiepatienten konnten wir diese von Fanconi beschriebenen osteoporotischen Veränderungen der Knochenstruktur häufig beobachten und es ist vielleicht interessant zu bemerken, daß unter unseren Patienten ein Kind war, das multiple Frakturen aufgrund extremer Osteoporose bei Zöliakie aufwies.)

Meulengracht [35] demonstrierte 1939 an 18 Fällen Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen Krankheiten und Osteopathien und 1967 widmete die "Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten" dem "Knochen bei gastrointestinalen Erkrankungen" eine Reihe von Referaten, in denen erneut auf die Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen Erkrankungen hingewiesen wurde. Uehlinger [46] nannte als häufigste Ursache der gastrointestinalen Osteopathien die Gastrektomie (ganz überwiegend bei Erwachsenen) und die glutenabhängige Enteropathie (idiopathische Sprue bei Erwachsenen, Zöliakie bei Kindern).

Im einzelnen geben Gossmann und Helms [13] als "die typischen Zeichen enteraler Osteopathie" an: "Mischbilder von Osteoporose (Rarefizierung und Verschmälnerung der Spongiosabälkchen, Spongiosierung der Corticalis), Osteomalazie (vermehrtes Osteoid) und Hyperparathyreoidismus (lakunäre Knochenresorption und Markfibrose)".

Auch Heuck [22] hält bei gastrointestinalen Osteopathien röntgenologisch-morphologische Veränderungen sowohl im Sinne einer Osteoporose wie auch einer Osteomalazie für wahrscheinlich, wobei er meint, daß bei den meisten subklinisch verlaufenden Krankheitsfällen osteoporotische Veränderungen im Vordergrund stehen.

Heuck erwähnt als röntgenologisch-morphologisch typische Veränderungen bei gastrointestinalen Osteopathien (vergleiche [22], Seite 175):

"Bei der Osteoporose sind es Transformationsvorgänge in der Spongiosa, die zu einer Verminderung der Bälkchen und Lamellen und einer Verschmälnerung der statisch weniger beanspruchten

Trajektorien führen, während die stärker belasteten Spongiosabälkchen eine Volumenzunahme erfahren. Die Diaphysenkompakta läßt eine Verschmälerung durch endostale Atrophie erkennen. Die Reduktion der Strukturen zweiter Ordnung des Knochens führt zu einer Verminderung der Belastungsfähigkeit, und es kommt leichter zu Frakturen. ... Im Mikroradiogramm zeigen die sehr schmalen zarten, reduzierten Spongiosabälkchen und Lamellen ... eine geringe Abnahme der Kalksalzkonzentration und sehr vereinzelt osteoide Säume!"

1.2 Theorie der Kalziumresorption im Dünndarm und ihre Störmöglichkeiten bei der gluteninduzierten Enteropathie

Über die neueren Vorstellungen von Ort und Mechanismen der Kalziumresorption und deren Störmöglichkeiten bei der glutenabhängigen Enteropathie sei im folgenden kurz berichtet.

Zur Untersuchung der Kalziumabsorption im menschlichen Darm wurden vor allem Bilanzuntersuchungen mit oral gegebenem, radioaktiv markiertem Kalzium vorgenommen.

Ewe, Mueller, Soergel und andere verwendeten dafür direkte Darmsonden mit bekannter Testlösung über eine bestimmte Zeit (vergleiche [9], Seite 233). Mit diesen Methoden konnte man nachweisen, daß auch beim Menschen (wie bei vielen Säugetieren) das Duodenum die größte Aufnahmebereitschaft für Kalzium zeigt, danach das Jejunum, während die Aufnahme im Ileum von allen Dünndarmabschnitten am geringsten ist. Allerdings wird Kalzium sehr langsam absorbiert, so daß im Ileum die größte Gesamtmenge des zugeführten Kalziums aufgenommen wird. Im Colon werden nach diesen Untersuchungen keine wesentlichen Mengen an Kalzium aufgenommen (vergleiche [9], Seite 235).

Den komplizierten Vorgang des Kalziumtransportes durch die Darmwand kann man sich nach Kühnau [30], Seiten 160f, folgendermaßen vorstellen:

1) Zunächst wird Kalzium "aktiv" (unter Aufwendung von Energie) durch die Zellmembran in die Mitochondrien der Mucosazellen geschleust und dort fixiert. Dieser Vorgang ist unabhängig von Vitamin D und Parathormon.

2) Dann wird das Kalzium unter Mitwirkung von Vitamin D (bzw. eines Metaboliten von Vitamin D) aus den Mitochondrien in das Zytoplasma übergeführt. Dieser Schritt scheint auf der "durch Beseitigung eines Gen-Repressors induzierten Synthese eines spezifisch Kalzium transportierenden Enzyms der Mitochondrienwand" zu beruhen. Diese Kalziumfreisetzung aus Mitochondrien wird durch Parathormon in konzentrationsabhängigem Umfang beschleunigt. In Abwesenheit von Vitamin D hat das Parathormon keinen Einfluß auf den Kalziumtransport der Darmschleimhaut.

3) Das Kalzium wird dann durch die äußere Zellmembran in das Blutplasma transportiert. Dieser Vorgang "beruht wahrscheinlich darauf, daß die Vitamin D abhängige Erhöhung der extramitochondrialen Kalziumkonzentration selbst die Durchlässigkeit der äußeren Zellmembran für Ca steigert, vermutlich wiederum durch Anregung der Synthese eines Transportproteins".

Kühnau sieht in diesem letzteren von ihm beschriebenen Vorgang einen wichtigen Rückkoppelungsmechanismus, indem nämlich "die Bildung des Transportproteins nicht mehr vom Vitamin D, sondern von der Ca-Konzentration des umgebenden Milieus abhängig ist, und im Sinne eines Adaptivvorganges in umso größerem Umfang erfolgt, desto höher das Gefälle der Ca-Konzentration vom zytoplasmatischen zum extrazellulären Raum ist".

Als Ursachen der gestörten Kalziumabsorption bei der gluten-abhängigen Enteropathie werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert.

Ewe | 9 | nennt wie die meisten Autoren folgende Mechanismen, die einzeln oder mit anderen zusammen Ursache sein können (vergleiche | 9 |, Seite 241):

- Ausscheidung nicht absorbierten Kalziums mit anderen nicht verdauten Nahrungsbestandteilen.
- Bildung unlöslicher Ca-Seifen mit Fettsäuren.
- geschädigte Ca-Absorption per se.
- Vitamin D Malabsorption.

Als Ursachen für die oben erwähnten Knochenveränderungen werden bei Kaess (Hrsg. Bock | 3 |, Seite 283) genannt:

- mangelnde Eiweißresorption (im Sinne einer exsudativen Gastroenteropathie), welche zur Hypoproteinämie und damit zur Schädigung der Knochenmatrix führt, zusammen mit
- mangelnder Ca-Resorption und
- Vitamin D Mangel.

Dabei stellt man sich vor, daß die Hypoproteinämie mehr zu osteoporotischen Knochenveränderungen führt und der Ca-Mangel (wobei der Blut-Kalziumspiegel infolge kompensierten, sekundären Hyperparathyreoidismus normal sein kann) überwiegend osteomalazische Knochenveränderungen bewirken soll.

1.3 Corticalisdicke und Diaphysendurchmesser von Mittelhandknochen als Kenngrößen für Knochensubstanzveränderung

Virtama und Mähönen [47] maßen 1960 an Röntgenbildern von Mittelhandknochen mittels einer Meßlupe die Corticalisdicke und den Diaphysendurchmesser, errechneten Corticalisfläche, übrige Knochenfläche und daraus einen Index, den sie in Beziehung setzten zu dem durch posthume Veraschung festgestellten Mineralsalzgehaltes der entsprechenden Knochen. Diese beiden Größen fanden sie hoch positiv korreliert. Mc Crae und Sweet [34] benutzten 1967 zur "Diagnose der Osteoporose in der Kindheit" einen ähnlichen Index:

$$\text{Metacarpalindex} = \frac{\text{Summe von med. und lat. Corticalisdicke}}{\text{Diaphysendurchmesser}}$$

Bonnard [4] referierte 1968 den Stand der verschiedenen, klinisch anwendbaren Methoden, Knochensubstanzveränderungen zu messen und kam zu dem Ergebnis, daß die Messung der Corticalisdicke des zweiten Metacarpalknochens (bzw. der Summe der Metacarpalknochen II, III und IV) auf posterior-anterior Röntgenaufnahmen besonders geeignet sei, Knochensubstanzverluste zu entdecken (vergleiche [4], Seite 445). Er stellte an Hand umfangreicher Längsschnittuntersuchungen normale physiologische Grenzen für die Entwicklung des Metacarpalcortex in Form von Percentilkurven auf und betonte, daß er die Meßmethode für genau und leicht reproduzierbar halte.

Nusslé und andere [39] griffen 1974 auf die von Bonnard angegebene Meßmethode zurück, als sie Corticalisdicken am Radius und an den Metacarpalia maßen und mit den Ergebnissen direkter Mineralometrie verglichen. Sie fanden hochgradige Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Meßmethoden und nahmen daraufhin Corticalisdickenmessungen an Händen von zöliakiekranken Kindern vor. Sie fanden, daß die Corticalisbreite bei "den meisten" ihrer unbehandelten zöliakiekranken Kinder unter der

von Bonnard für gesunde Kinder angegebenen 5er-Percentile lagen, was insbesondere für Kinder zutrif, die älter waren als 18 Monate.

1.4 Aufgabenstellung

Aufgrund zahlreicher Beobachtungen und auch durch theoretische Überlegungen ist es - wie oben erläutert wurde - nahegelegt, daß die Osteoporose bei der Zöliakieerkrankung ein ziemlich konstant auftretendes Symptom ist.

Dieses Symptom läßt sich offenbar durch die Messung von Corticalisdicke und Diaphysendurchmesser an Röntgenbildern von Mittelhandknochen einfach, reproduzierbar und ohne wesentliche Belastung für den Patienten erfassen.

In der vorliegenden Arbeit wollen wir

- die oben geschilderte Meßmethode erproben,
 - mit ihrer Hilfe die Häufigkeit osteoporotischer Knochenveränderungen bei zöliakiekranken Kindern feststellen und
 - mit der Häufigkeit ihres Auftretens bei (zur Zöliakie) differentialdiagnostisch bedeutsamen Krankheitsbildern vergleichen.
-
- Gegebenenfalls soll danach die diagnostische und differentialdiagnostische Bedeutung des Symptoms Osteoporose (als Corticalisversmälnerung) für die Zöliakie einerseits und für mit ähnlichen Symptomen einhergehenden Krankheiten andererseits abgeschätzt werden.

2. Methodik

2.1 Materialauswahl (Krankengut)

Für die Messungen standen zur Verfügung:

64 Röntgenbilder von Händen zöliakiekranker Kinder mit bioptisch nachgewiesener Abflachung (subtotale bis totale Zottenatrophie) der Dünndarmschleimhautzotten im Alter von 4 Monaten bis 14 Jahren. Sowohl die Röntgenaufnahmen als auch die Biopsien waren überwiegend vor Therapiebeginn (glutenfreie Ernährung) durchgeführt worden. Nur in einigen Ausnahmefällen war schon kurz vor der Biopsie bzw. vor der Röntgenaufnahme mit der glutenfreien Diät begonnen worden, was sich teilweise wohl in den Biopsieergebnissen niederschlug, aber wohl kaum schon auf die Corticalisdicke der Metacarpalknochen ausgewirkt haben konnte. Die Alters- und Geschlechtsverteilung dieser 64 Patienten ist in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Alters- und Geschlechtsverteilung der zöliakiekranken Kinder

	Anzahl	in %	Davon	
			Buben	Mädchen
Unter 1 Jahr	19	29.3	6	13
1 bis 2 Jahre	28	43.8	7	21
2 bis 4 Jahre	10	15.6	7	3
4 bis 6 Jahre	1	11.3	0	1
6 bis 10 Jahre	4		2	2
10 bis 14 Jahre	2		0	2
Summe	64		22	42

Weiterhin standen als Vergleichsgruppe zur Verfügung:

67 Röntgenbilder von Händen nicht zöliakiekranker Kinder, von denen 61 wegen eines Zöliakieverdacht es einer Dünndarm-Saugbiopsie unterzogen worden waren. Diese Kinder waren zwischen 2 Monate und 12 Jahre alt. Die Dünndarm-Saugbiopsien ergaben in

57 Fällen eine normale Schleimhaut,

3 Fällen eine partielle Zottenatrophie und in

1 Fall eine leichte uncharakteristische Veränderung.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung dieser Patienten ist in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Alters- und Geschlechtsverteilung der nicht zöliakiekranken Kinder

	Anzahl	in %	Davon	
			Buben	Mädchen
Unter 1 Jahr	16	23.9	9	7
1 bis 2 Jahre	16	23.9	9	7
2 bis 4 Jahre	20	29.8	11	9
4 bis 6 Jahre	7	22.4	4	3
6 bis 10 Jahre	7		5	2
10 bis 14 Jahre	1		0	1
Summe	67		38	29

Die Diagnosen dieser 67 nicht zöliakiekranken Kinder lauten (in Gruppen):

Dyspepsie, Enteritis, Colitis: 19

Minderwuchs, Gedeihstörung verschiedener Genese: 18

(z.B.: Z. n. Frühgeburt, zelebral, primordial, sozial bedingt, Mukoviszidose (1), rheumatoide Arthritis (1))

Pankreasinsuffizienz, Malabsorptionssyndrom:	9
(z.T. unklare Genese, z.B.: Fett im Stuhl, path. Xylosetest)	
Stoffwechselkrankheiten, Unverträglichkeiten:	6
(Cystinose, Galaktosämie, Lactasemangel bzw. Lactoseintoleranz (3), Kuhmilchunverträglichkeit)	
Mißbildungen:	5
(u.a. im Magen-Darm-Trakt, Z. n. Gastrektomie, M. Hirschsprung (2), Hiatushernie, multiple Mißbildungen)	
Sonstige:	10
(Infektionen (3), Frakturen (2), Anorexia mentalis, Rumination, Immundefizienz, Ent- wicklungsrückstand, Muskelatrophie Werdnig- Hoffmann)	

Zusammen: 67

Die Kinder (64 zöliakiekranken und 67 nicht zöliakiekranken, also zusammen 131) waren (bis auf die 6 Ausnahmen, s.o.) in der Kinderklinik der Universität München einer Dünndarm-Saugbiopsie unterzogen worden. Die Röntgenbilder und Krankengeschichten dieser Kinder stammen dagegen aus sechs verschiedenen Münchener Kinderkrankenhäusern:

Kinderklinik der Universität München
Kinder-Poliklinik der Universität München
Kinderklinik der Technischen Universität München
Städtisches Kinderkrankenhaus München-Schwabing
Städtisches Kinderkrankenhaus München-Harlaching
Kinderkrankenhaus an der Lachnerstraße.

Für das freundliche Entgegenkommen der Chefärzte und Oberärzte

der genannten Häuser und der Erlaubnis, Röntgenbilder und andere klinische Daten ihrer Patienten auswerten zu dürfen, möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken.

2.2 Gemessene Größen und Meßmethoden

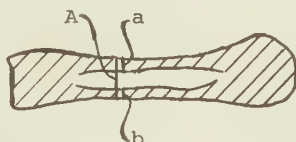
Für die Messungen wurden die von Bonnard [4] 1968 vorgeschlagene und von Nusslé und anderen [39] 1974 wiederverwendeten Methoden übernommen, damit die Ergebnisse mit denen dieser Autoren verglichen werden können. Aus diesem Grunde wurde auch die gleiche Meßlupe (Fa. Flubacher & Co, Horgen, Schweiz; Meßgenauigkeit 1/10 mm) benutzt, die Bonnard angegeben hatte.

Bonnard hatte sowohl die Corticalisdicke als auch den Diaphysendurchmesser von Metacarpalknochen gemessen und für beide Größen - getrennt nach Buben und Mädchen - Percentilkurven angegeben. (Auf die Verwendung eines daraus berechneten Corticalindex verzichtete er, da seiner Meinung nach ein solcher Index nur bei Erwachsenen, bei denen sich der Durchmesser nicht mehr ändert, sinnvoll ist.)

Durch umfangreiche Vergleiche seiner Messungen und deren Varianzen stellte Bonnard fest, daß

- 1) kein signifikanter Unterschied zwischen den Meßergebnissen der rechten und denen der linken Hand besteht, und
- 2) die Messung der Summe der Corticalisdicken von os metacarpale II, III und IV eine bessere Information geben als die Messung am os metacarpale II allein. (Die Metacarpalknochen I und V eignen sich aus morphologischen Gründen nicht für solche Messungen.)

Wir haben - ebenso wie Bonnard - den Diaphysendurchmesser und die zugehörige Corticalisdicke dort gemessen, wo die Diaphyse am schmalsten ist und zwar den kleinsten Diaphysendurchmesser (A) und deren radiale (a) und cubitale (b) Corticalis; vergleiche dazu die nebenstehende Abbildung.



Zwei meßtechnische Probleme sollen noch kurz erläutert werden:

- 1) Die Röntgenbilder stammten aus verschiedenen Röntgeninstituten (s.o. Seite 13) und es war nicht immer ersichtlich, ob die linke oder die rechte Hand aufgenommen worden war. Da Bonnard keine signifikanten Unterschiede der an der linken und rechten Hand erhobenen Messungen feststellen konnte, dürfen wir wohl die Frage, ob es sich jeweils um die linke oder rechte Hand gehandelt hat, außer acht lassen. (Es sei zudem bemerkt, daß der überwiegende Teil unserer Patienten unter 2 Jahre alt war (s.o. Tabellen 1 und 2, Seiten 11 und 12), ein Alter, in dem sich Links- oder Rechtshändigkeit noch kaum in Größen- oder Dickenunterschieden der Extremitäten niedergeschlagen haben dürfte.)
- 2) Nicht in allen Fällen stellte sich die Corticalis gleichmäßig röntgendicht dar. Unter den Röntgenaufnahmen der zöliakiekranken Kinder waren 10 Bilder (15.6%), auf denen sich die Corticalis teilweise doppelt konturiert darstellte. Unter den Röntgenaufnahmen der nicht zöliakiekranken Kinder war ein solcher Fall (1.8%). Wir entschlossen uns, wenn diese Doppel- bzw. Mehrfachkonturierung in den Meßbereich (kleinster Diaphysendurchmesser) fiel, nicht die gesamte Breite der

"geteilten" Corticalis zu messen, sondern die Corticalis-"lamellen" einzeln abzugrenzen, zu messen und dann zu addieren, um nicht die Ergebnisse um den weniger röntgendichten Teil der "Gesamtcorticalis" zu verfälschen; vergleiche dazu die folgende Abbildung:

Normalerweise:



Corticalisdicke
= a + b

Mehrfach konturierte Corticalis:



Corticalisdicke
= a + b + c + d



Corticalisdicke
= a + b + c

Trotzdem lagen die auf diese Weise gemessenen Werte in den Fällen mehrfach konturierter Corticalis relativ hoch. Die Beobachtung, daß bei zöliakiekranken Kindern die Corticalis im Röntgenbild mitunter doppelt bis "aufgefasert" (siehe die Beschreibung von Fanconi, Seite 4 dieser Arbeit) erscheint, unterstreicht die Tatsache, daß die verringerte Corticalisdicke nur eines von mehreren morphologischen Zeichen für eine Osteoporose ist.

2.3 Verwendete statistische Methoden

1) Standardabweichung des Meßfehlers

Zur Beurteilung der Meßgenauigkeit wird die Standardabweichung $s_{\text{meß}}$ des Meßfehlers (auch mittlerer quadratischer Fehler, engl. "standard error" genannt) verwandt. Werden an k Patienten jeweils m Messungen durchgeführt, so berechnet sich $s_{\text{meß}}$ gemäß
$$s_{\text{meß}} = \sqrt{\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k s_i^2}$$
, wobei s_i^2 die Varianz innerhalb der m Meßwerte des i ten Patienten bedeutet. Vergleiche dazu Sachs [41], Seite 487.

2) Test zur Beurteilung einer Häufigkeit

Zur Beurteilung einer Häufigkeit z , mit der die Werte einer Stichprobe vom Umfang n in einem bestimmten Bereich liegen, wird der Binomialtest (auch Test zur Beurteilung einer Häufigkeit genannt) benutzt; vergleiche Lienert [31], Seiten 143ff. und Weber [49], Seiten 188ff. Wir werden mit diesem Test Hypothesen der folgenden Form überprüfen: Kann die Stichprobe aus einer Grundgesamtheit stammen, für die der Anteil p der Werte, die in dem betreffenden Bereich liegen, kleiner als ein bestimmter Anteil p_0 ist? Je größer die relative Häufigkeit $\frac{z}{n}$ der Stichprobe ist, desto eher wird diese Hypothese verworfen. Die dazugehörigen Irrtumswahrscheinlichkeiten α berechnen sich aus der Binomialverteilung (z ist binomialverteilt, für große Stichprobenumfänge kann die Normalverteilung benutzt werden). Entsprechende Schwellenwerte sind bei Koller [28], Seiten 65f. graphisch vertafelt.

3) Test zur Beurteilung der Lage zweier kleiner Stichproben

Zum Lokalisationsvergleich zweier unabhängiger Stichproben mit den Umfängen n_1 bzw. n_2 wird der U-Test von Mann-Whitney (auch Wilcoxon-Test genannt) benutzt; vergleiche Lienert [31], Seiten 213ff. oder Sachs [41], Seiten 293ff. Dieser Test ist für kleine Stichprobenumfänge besonders geeignet. Bezeichnen wir die Werte der einen Stichprobe als x -Werte, die der anderen als y -Werte, so besteht das Verfahren des U-Tests darin, die x - und y -Werte zusammen der Größe nach zu ordnen, sie mit der entsprechenden Rangnummer (Platzziffer) zu versehen und dann (etwa) die Rangsumme R_x der x -Werte zu bilden. (Beispiel: Für $n_1=6$ und $n_2=7$ mögen die der Größe nach angeordneten x - und y -Werte die Reihenfolge

x	x	x	y	x	x	y	x	y	y	y	y	y
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

ergeben haben. Dann ist $R_x = 1+2+3+5+6+8 = 25$.) Je kleiner R_x ist, um so mehr spricht dafür, daß die x -Werte aus einer Grundgesamtheit stammen, die durchschnittlich kleinere Werte aufweist als die Grundgesamtheit, der die y -Werte entnommen wurden. Die entsprechenden Schwellenwerte findet man bei Lienert [32], Seiten 65-80.

2.4 Meßgenauigkeit

Wie oben bereits erwähnt, wollen wir - unter anderem - unsere Meßergebnisse mit denen von Bonnard vergleichen. Um diesen Vergleich durchführen zu können, ist es erforderlich, daß die von uns erzielte Meßgenauigkeit nicht (wesentlich) geringer ist als diejenige bei Bonnard.

Zur Bestimmung der Meßgenauigkeit haben wir an 19 Röntgenbildern jeweils drei Messungen in zeitlich größerem Abstand (mindestens drei Wochen) und unabhängig voneinander durchgeführt, wobei wir keine größere Sorgfalt als bei den übrigen Messungen verwandten. Diese Meßwerte und die Berechnung von $s_{\text{meß}}$ sind in den Tabellen 3 und 4 (Seiten 19 und 20) angegeben.

Bei der Messung der Diaphysendurchmesser ist der Wert $s_{\text{meß}} = 1.04$ so klein, daß die Meßgenauigkeit dem erforderlichen Anspruch vollauf genügt. Bei Bonnard ist dieser Wert ein wenig größer als der unsrige.

Vergleichsweise dazu ist die Meßmethode bei der Corticalisdickenmessung mit einem $s_{\text{meß}} = 1.87$ ungenauer. (Dies wird besonders deutlich, wenn man statt der Standardabweichung den Variationskoeffizienten heranzieht: Er hat beim Diaphysendurchmesser den Wert 0.8%, bei der Corticalisdicke den Wert 4.8%.) Die geringere Genauigkeit bei der Corticalismessung erklärt sich durch den röntgenologisch geringeren Kontrast zwischen Corticalis und Knocheninnerem einerseits und dem schärferen Kontrast zwischen Knochenaußenrand und umgebendem Gewebe andererseits. Trotzdem können wir feststellen, daß auch die Genauigkeit der Corticalisdickenmessung für unsere Untersuchungen ausreichend groß ist. Denn der entsprechende Wert bei Bonnard liegt mit einem $s_{\text{meß}} = 2.37$ deutlich über unserem Wert. (Selbst wenn wir - wie Bonnard - der Berechnung der Standardabweichung nur zwei Messungen zugrunde legen (wozu wir die beiden ersten heranziehen), erhalten wir mit einem $s_{\text{meß}} = 2.01$ immer noch einen niedrigeren Wert als Bonnard.)

Tabelle 3

Zur Meßgenauigkeit der Messung der Corticalisbreite:
 Von 19 Patienten (darunter Buben und Mädchen, Zöliakie-
 kranke und nicht Zöliakie Kranke) wurden jeweils dreimal
 die Summe der Breiten der lamina corticalis der Metacar-
 palknochen II, III und IV in 1/10 mm gemessen.

Messungen			Größte Differenz	Mittelwert	Varianz
1	2	3			
26	27	26	1	26.3	0.34
35	32	32	3	33.0	3.00
52	56	57	5	55.0	7.00
41	42	41	1	41.3	0.34
69	73	71	4	71.0	4.00
54	58	54	4	55.3	5.34
42	42	46	4	43.3	5.34
32	30	29	3	30.3	2.34
23	21	21	2	21.7	1.34
55	53	54	2	54.0	1.00
41	43	45	4	43.0	4.00
44	46	46	2	45.3	1.34
25	29	31	6	28.3	9.34
25	22	23	3	23.3	2.34
32	37	33	5	34.0	7.00
26	27	29	3	27.3	2.34
28	30	31	3	29.7	2.34
58	62	63	5	61.0	7.00
16	18	17	2	17.0	1.00
Varianz des Meßfehlers: $s_{\text{meß}}^2 = 3.51$ Standardabweichung des Meßfehlers (SE) $s_{\text{meß}} = 1.87$					

Tabelle 4

Zur Meßgenauigkeit der Messung des Diaphysendurchmessers:
Von den 19 Patienten der Tabelle 1 wurden jeweils dreimal
die Summe der kleinsten Durchmesser der Metacarpalknochen
II, III und IV in 1/10 mm gemessen.

Messungen			Größte Differenz	Mittelwert	Varianz
1	2	3			
112	113	111	2	112.0	1.00
116	114	113	3	114.3	2.34
147	148	146	2	147.0	1.00
144	143	145	2	144.0	1.00
131	132	133	2	132.0	1.00
179	181	180	2	181.0	1.00
144	145	144	1	144.3	0.34
147	147	145	2	146.3	1.34
114	114	114	0	114.0	0.00
133	133	133	0	133.0	0.00
127	129	128	2	128.0	1.00
133	135	136	3	134.7	2.34
107	108	107	1	107.3	0.34
111	112	110	2	111.0	1.00
158	160	158	2	158.7	1.34
126	123	122	4	123.7	4.34
138	139	138	1	138.3	0.34
152	151	150	2	151.0	1.00
120	120	119	1	119.3	0.34
Varianz des Meßfehlers:					$s_{\text{meß}}^2 = 1.09$
Standardabweichung des					
Meßfehlers (SE):					$s_{\text{meß}} = 1.04$

Da die von uns erzielte Meßgenauigkeit nahezu gleich groß ist wie diejenige von Bonnard, können wir Bonnards Ansicht, daß es sich bei diesen Messungen um eine recht genaue und gut reproduzierbare Meßmethode handelt, bestätigen.

3. Ergebnisse

3.1 Darstellung der erhobenen Meßwerte

Die erhobenen Meßwerte für Corticalisdicke und Diaphysendurchmesser sind nach Buben und Mädchen getrennt in den Tabellen 5 bis 8 (Seiten 21 bis 24) aufgeführt.

Dieses Beobachtungsmaterial ist in den Abbildungen 1 bis 4 (Seiten 25 bis 28) graphisch dargestellt worden: Getrennt nach Buben und Mädchen wurden die entsprechenden Meßwerte (Corticalisdicke bzw. Diaphysendurchmesser) gegen das Alter aufgetragen; dabei sind Zöliakiekranken und nicht Zöliakiekranken der besseren Übersicht und Vergleichbarkeit wegen jeweils in einer gemeinsamen Abbildung wiedergegeben worden. Zusätzlich wurden in jede Abbildung die von Bonnard ermittelten Percentilkurven des Normalkollektivs mit eingezeichnet. Damit stellen diese Abbildungen eine sehr gute (und ohne Informationsverlust behaftete) Veranschaulichung unserer Meßergebnisse dar.

Tabelle 5

Zöliakiekranke Buben mit bioptisch nachgewiesener Abflachung der Dünndarmzotten: Summe der kleinsten Durchmesser (a) und Summe der Breiten der lamina corticalis (b) der Metacarpalknochen II, III und IV jeweils in 1/10 mm .

Alter in Monaten	(a)	(b)
8	101	18
9	112	26
9	117	25
9	113	25
10	109	17
11	101	9
14	114	22
15	134	28
15	122	28
17	130	18
18	147	15
21	124	30
22	108	21
25	147	30
25	158	42
25	144	34
27	121	26
28	129	24
30	117	24
44	110	33
77	145	35
115	179	55

Tabelle 6

Zöliakiekranken Mädchen mit bioptisch nachgewiesener Abflachung der Dünndarmzotten: Summe der kleinsten Durchmesser (a) und Summe der Breiten der lamina corticalis (b) der Metacarpalknochen II, III und IV jeweils in 1/10 mm .

Alter in Monaten	(a)	(b)
4	92	20
8	101	26
8	106	20
8	110	27
8	102	19
9	120	20
9	124	18
9	106	18
10	107	21
10	114	19
10	110	18
11	106	28
11	107	23
12	115	19
12	111	25
12	121	19
12	120	28
13	109	25
13	124	22
13	104	23
14	109	26

Alter in Monaten	(a)	(b)
14	108	27
14	116	23
14	120	17
14	114	28
14	122	24
15	132	19
15	120	19
16	118	27
18	123	20
21	100	33
22	138	26
23	126	26
24	128	23
26	127	37
29	139	28
37	129	24
57	152	58
84	149	57
91	145	33
140	182	52
172	177	68

Tabelle 7

Nicht zöliakiekrankte Buben: Summe der kleinsten Durchmesser (a) und Summe der Breiten der lamina corticalis (b) der Metacarpalknochen II, III und IV jeweils in 1/10 mm .

Alter in Monaten	(a)	(b)
2	92	25
4	80	33
6	120	32
7	97	17
9	100	27
9	121	34
10	113	30
11	108	27
12	111	22
13	131	27
13	133	37
14	111	23
15	123	45
16	113	24
17	111	31
18	144	35
20	145	37
22	115	37
25	133	45

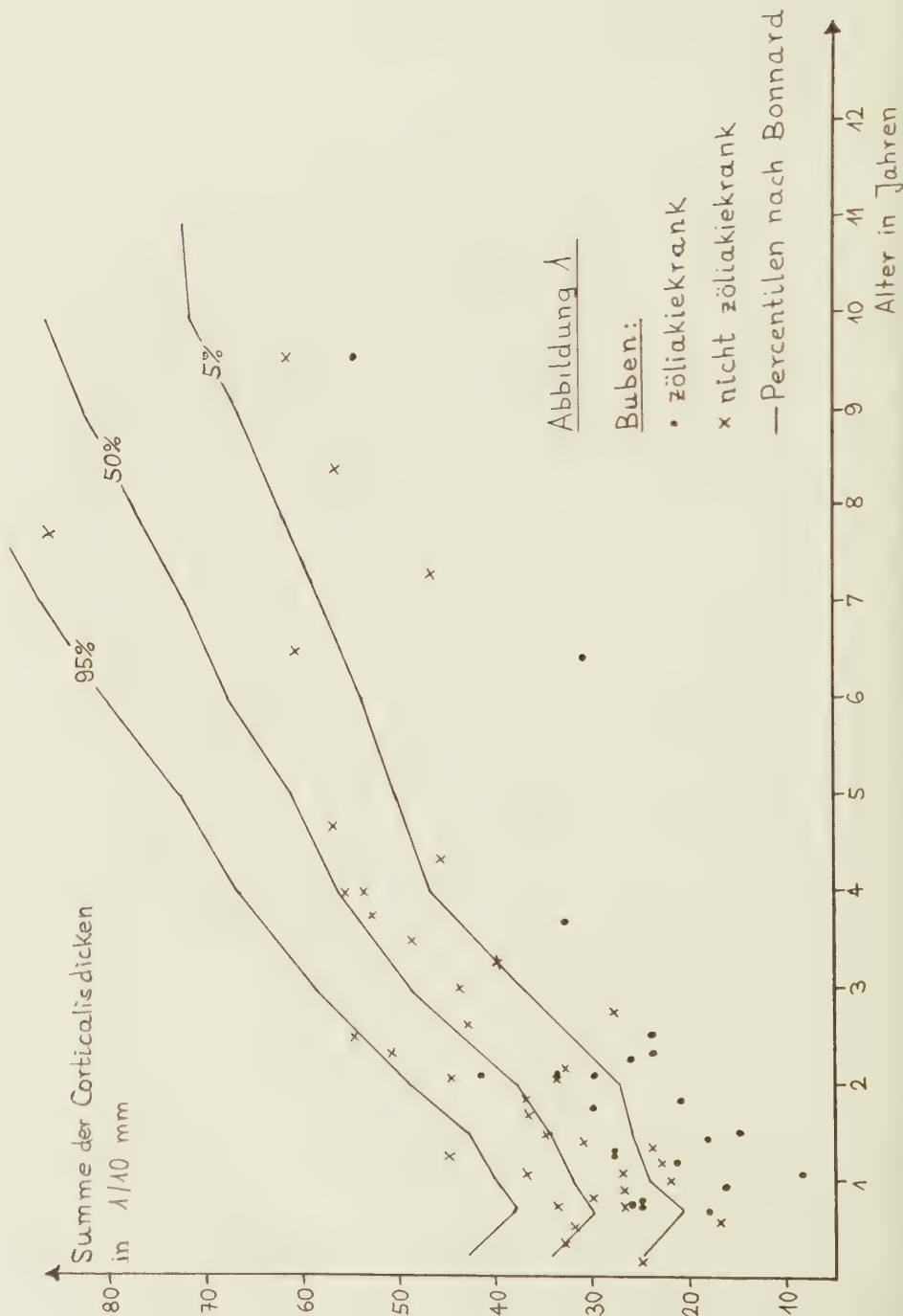
Alter in Monaten	(a)	(b)
25	126	34
26	114	33
28	121	51
30	160	55
31	127	43
33	107	28
36	106	44
39	150	40
42	133	49
45	155	54
48	133	54
48	153	56
52	124	46
56	151	57
70	155	61
88	160	47
93	200	87
101	171	57
115	129	62

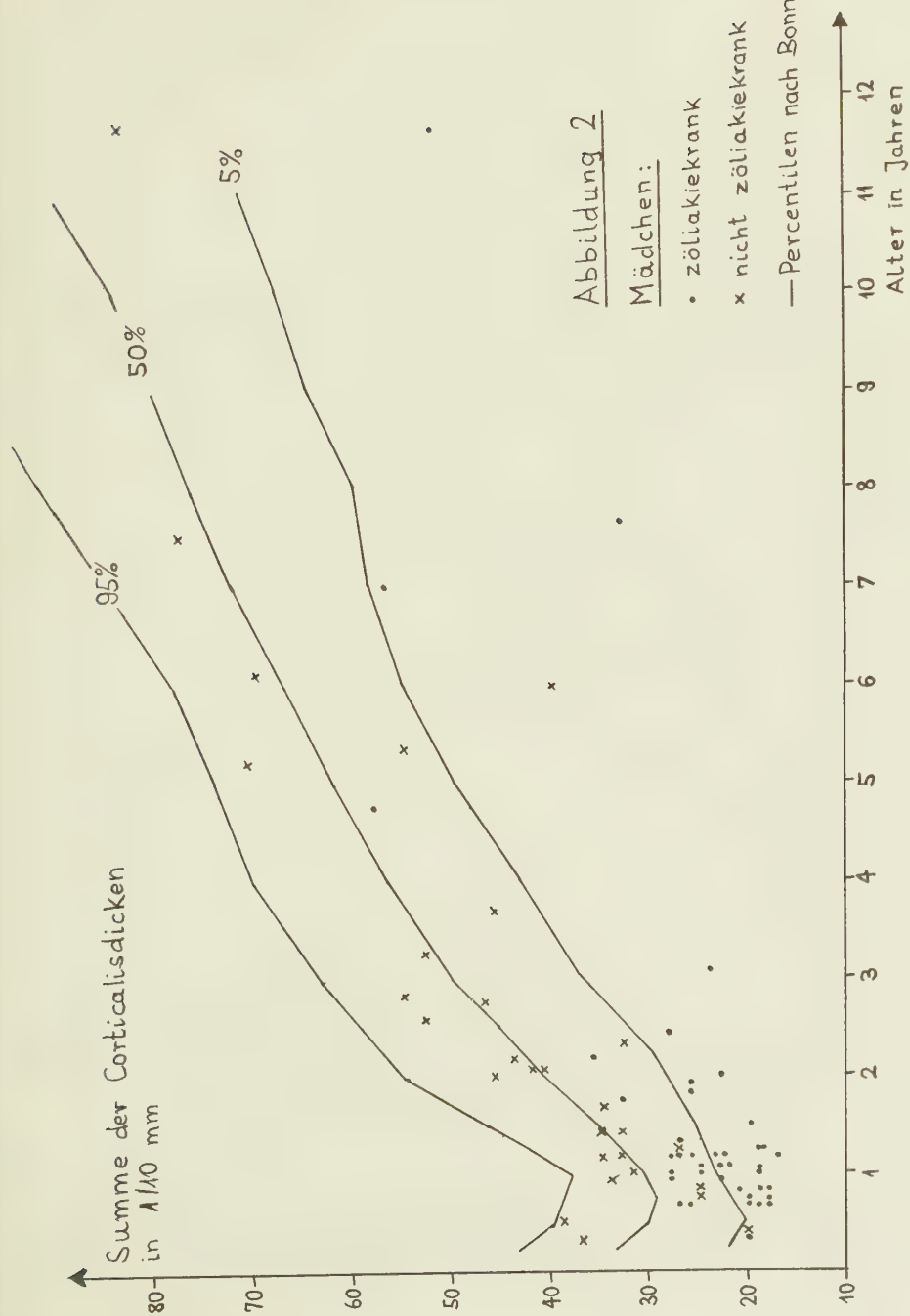
Tabelle 8

Nicht zöliakiekranken Mädchen: Summe der kleinsten Durchmesser (a) und Summe der Breiten der lamina corticalis (b) der Metacarpalknochen II, III und IV jeweils in 1/10 mm .

Alter in Monaten	(a)	(b)
4	89	20
4	94	37
6	92	39
9	119	25
10	98	25
11	101	34
12	106	33
14	122	33
14	114	33
15	125	27
17	117	35
17	133	33
20	111	35
24	120	46
25	138	42

Alter in Monaten	(a)	(b)
25	144	41
26	118	44
28	164	33
31	131	53
33	158	47
34	147	55
39	142	53
44	118	46
62	132	71
64	129	55
72	155	40
73	131	70
90	176	78
140	164	84





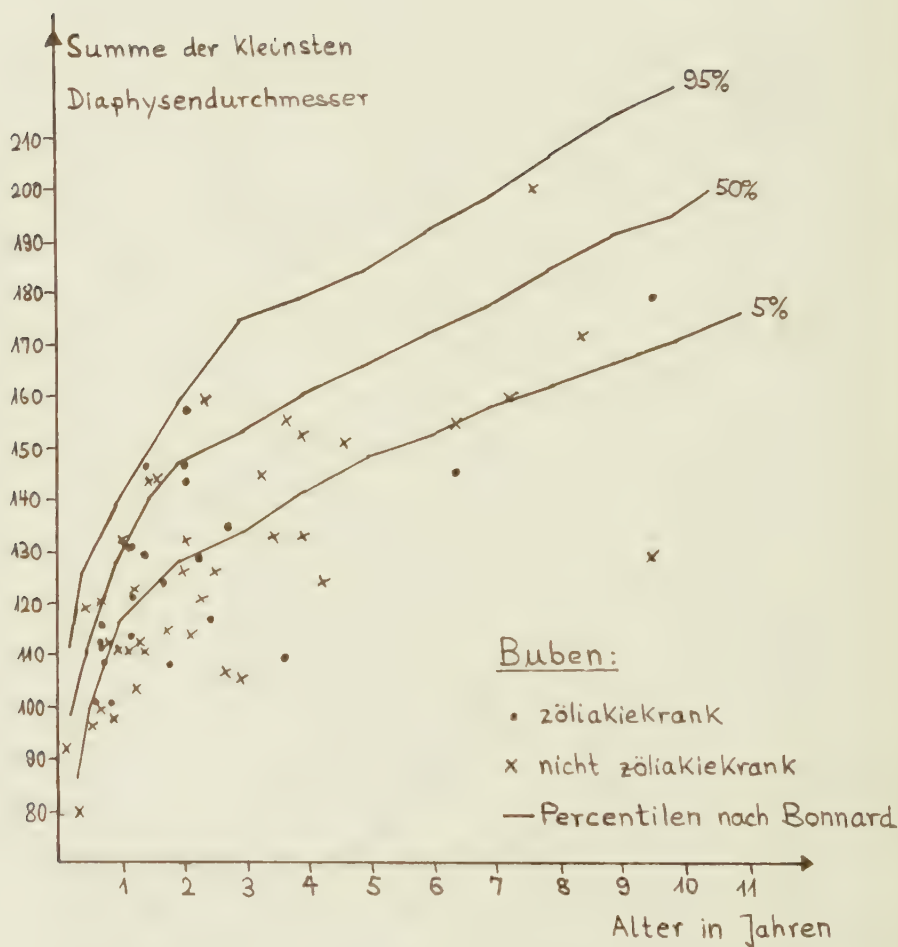


Abbildung 3: Summe der kleinsten Diaphysendurchmesser der Metacarpalknochen II, III und IV (Buben)

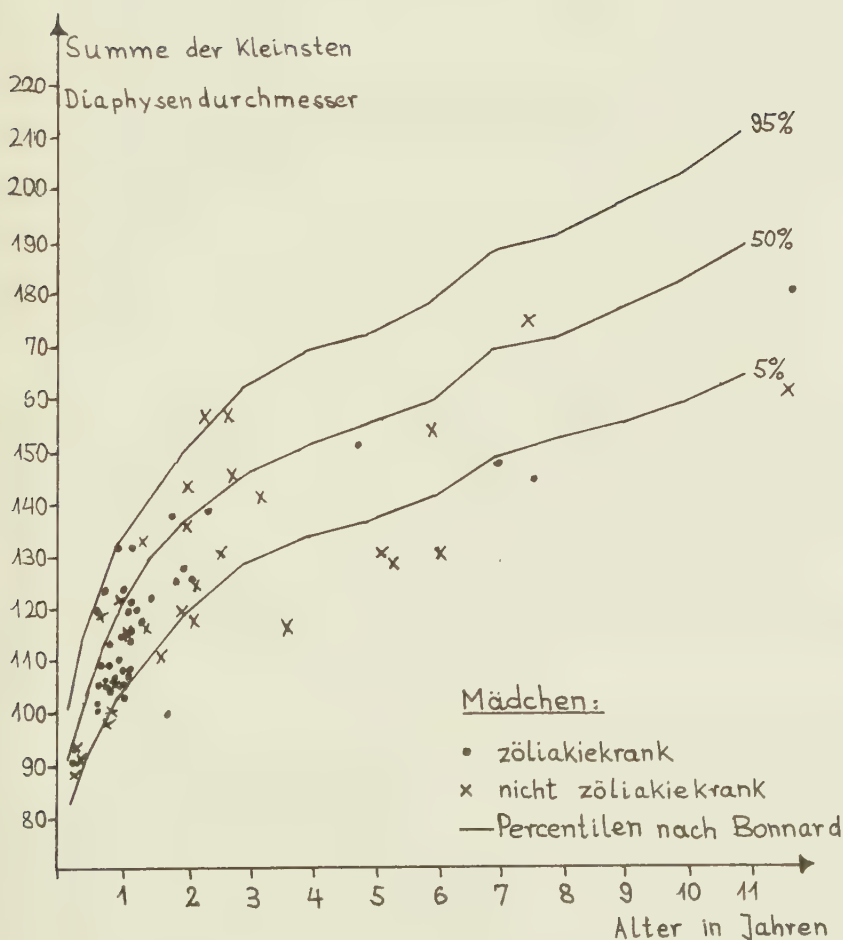


Abbildung 4: Summe der kleinsten Diaphysendurchmesser der Metacarpalknochen II, III und IV (Mädchen)

3.2 Auswertung der erhobenen Meßwerte

Die Auswertung der von uns erhobenen Meßwerte (zusammen mit den Percentilkurven nach Bonnard) ist der Beantwortung der drei folgenden Fragen gewidmet:

- 1) Unterscheiden sich Corticalisdicke bzw. Diaphysendurchmesser der zöliakiekranken Kinder von den Normalwerten?
- 2) Unterscheiden sich Corticalisdicke bzw. Diaphysendurchmesser der nicht zöliakiekranken Kinder von den Normalwerten?
- 3) Unterscheiden sich Corticalisdicke bzw. Diaphysendurchmesser der zöliakiekranken von den entsprechenden Größen der nicht zöliakiekranken Kinder?

Von besonderem Interesse ist es dabei, herauszufinden, ob osteoporotische Knochenveränderungen (in Form von Corticalisverschmälerungen) bei Zöliakiekranken so stark ausgeprägt sind, daß man in ihren Auswirkungen einen signifikanten Unterschied (sogar) zu der Gruppe der zöliakieverdächtigen (aber nachgewiesenermaßen nicht zöliakiekranken) Kinder feststellen kann. Daher hat die dritte Frage gegenüber den ersten beiden Fragen eine größere Bedeutung.

Grundlage der ersten Auswertung der beobachteten Meßdaten ist die Ermittlung und statistische Überprüfung der Häufigkeiten, mit denen die Meßwerte in den einzelnen Percentilintervallen (nach Bonnard) liegen. Diese Auswertung soll der Beantwortung der ersten beiden Fragen dienen. Dabei brauchen wir weder nach Buben und Mädchen noch nach bestimmten Altersgruppen zu trennen, da geschlechts- und altersbedingte Unterschiede bereits durch die geschlechtsspezifischen und gegen das Alter aufgetragenen Percentilkurven ausgeglichen sind.

Die Aufteilung der Meßwerte auf die Percentilintervalle des Bonnard'schen Normalkollektivs ist in den Tabellen 9 und 10 (Seite 31) wiedergegeben. Zur Veranschaulichung ist diese Aufteilung in den Abbildungen 5 und 6 (Seiten 32 und 33) graphisch dargestellt worden.

Bei dem Vergleich der Corticalisdicken (Abbildung 5) fällt auf, daß die Werte der nicht Zöliakiekranken im Vergleich zum Normalkollektiv zwar in den unteren Bereich verschoben sind - wobei sogar auffallend viele Werte unterhalb der 5er-Percentile liegen -, im Prinzip aber eine ähnliche Gestalt der Verteilung aufweisen wie das Normalkollektiv (Häufung der Werte im mittleren Bereich).

Die Corticaliswerte der Zöliakiekranken liefern dagegen ein ganz anderes Verteilungsbild: Extreme Häufung der Werte im unteren Bereich und zwar so ausgeprägt, daß oberhalb der 50iger-Percentile nur 1.5% der gemessenen Werte liegen. (Bei den nicht Zöliakiekranken war dieser Anteil gleich 41.8%.)

Diese auffallenden Unterschiede in den Verteilungen werden durch die Ergebnisse des entsprechenden statistischen Tests (Test zur Beurteilung einer Häufigkeit, siehe oben unter 2.3, Seite 17) bestätigt:

Die Häufigkeit der Corticaliswerte, die unterhalb der 50iger-Percentile des Normalkollektivs liegen, ist bei den zöliakiekranken Kindern mit 98.5% hochsignifikant größer als diejenige des Normalkollektivs ($\alpha < 0.01$).

Bei den nicht zöliakiekranken Kindern weist die entsprechende Häufigkeit von 58.8% auf keinen signifikanten Unterschied hin ($\alpha > 0.10$).

Tabelle 9

Aufteilung der Meßwerte der Corticalisdicken auf die
Percentilintervalle des Bonnard'schen Normalkollektivs.

Percentilintervalle	Nicht Zöliakie Kranke		Zöliakie Kranke	
	Anzahl	in %	Anzahl	in %
Unterhalb der 5er-P.	12	17.9	41	64.1
5er- bis 50iger-P.	27	40.3	22	34.4
50iger bis 95iger-P.	26	38.8	1	1.5
Oberhalb d. 95iger-P.	2	3.0	0	0.0
Summe	67	100.0	64	100.0

Tabelle 10

Aufteilung der Meßwerte der Diaphysendurchmesser auf die
Percentilintervalle des Bonnard'schen Normalkollektivs.

Percentilintervalle	Nicht Zöliakie Kranke		Zöliakie Kranke	
	Anzahl	in %	Anzahl	in %
Unterhalb der 5er-P.	30	44.8	15	23.4
5er- bis 50iger-P.	23	34.3	41	64.1
50iger bis 95iger-P.	13	19.4	8	12.5
Oberhalb d. 95iger-P.	1	1.5	0	0.0
Summe	67	100.0	64	100.0

Abbildung 5

Corticalisbreiten:

Prozentuale Aufteilung
auf Percentilintervalle

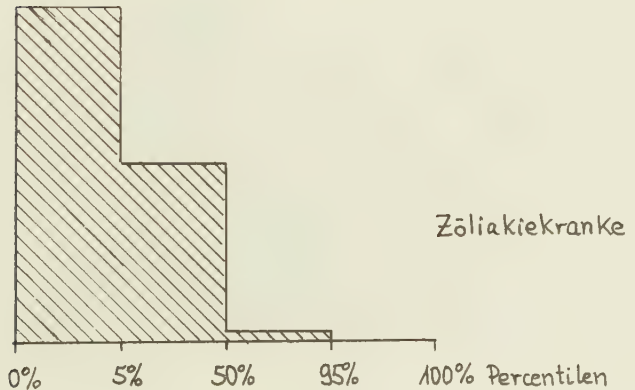
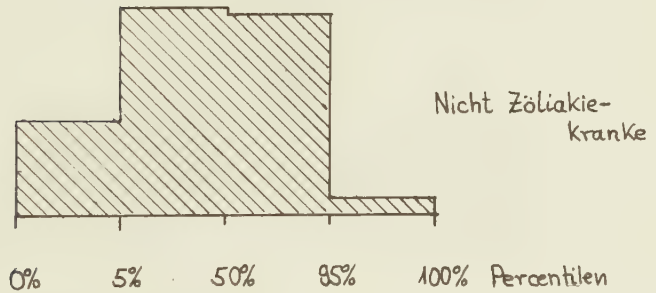
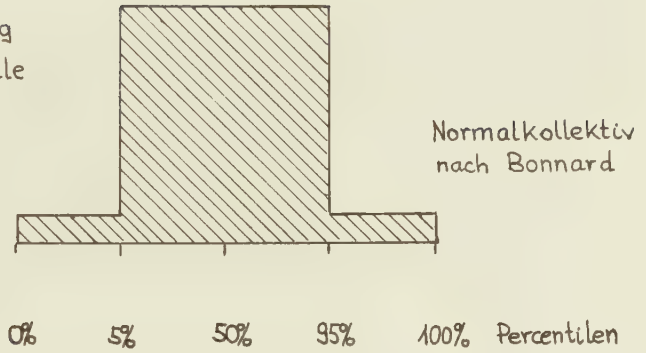
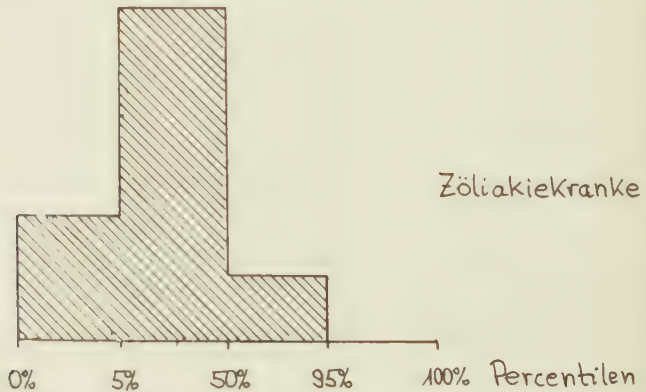
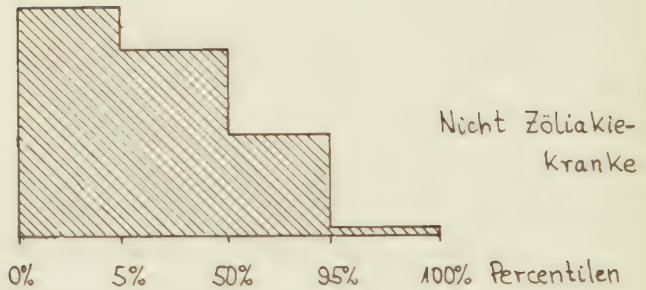
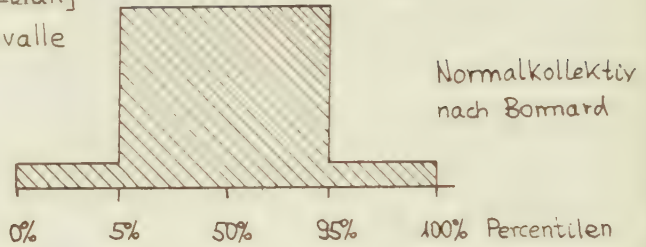


Abbildung 6

Diaphysendurchmesser:
Prozentuale Aufteilung
auf Percentilintervalle



Die Verteilung der Diaphysendurchmesser (Abbildung 6) hat eine ganz andere Gestalt als die der Corticalisdicken: Hier häufen sich die Werte bei den Zöliakiekranken im Bereich zwischen der 5er- und 50iger-Percentile, während bei den nicht Zöliakiekranken ein ganz wesentlicher Anteil im Bereich unterhalb der 5er-Percentile liegt. Darüberhinaus kann man feststellen, daß der Anteil der Werte, die unterhalb der 50iger-Percentile liegen, bei den Zöliakiekranken und bei den nicht Zöliakiekranken etwa gleichermaßen erhöht ist (87.5% bzw. 79.1%).

Der entsprechende statistische Test, dem wie oben die Häufigkeiten unterhalb der 50iger-Percentile zugrunde gelegt werden, ergibt für beide Patientengruppen einen hochsignifikanten ($\alpha < 0.01$) Unterschied gegenüber dem Normalkollektiv.

Wählt man statt der 50iger-Percentile die klinisch bedeutsamere 5er-Percentile zu Beurteilung eines Unterschiedes, so ergibt der statistische Test hochsignifikante Unterschiede aller vier Verteilungen (beide Patientengruppen für Corticalisdicke und Diaphysendurchmesser) gegenüber dem Normalkollektiv.

Dieser ersten Auswertung der Meßergebnisse, die Antwort auf die ersten beiden eingangs gestellten Fragen gegeben hat, liegen nicht die einzelnen erhobenen Meßwerte, sondern nur die Häufigkeitsverteilungen der Meßwerte nach den Percentilintervallen zugrunde. Es ist darauf hinzuweisen, daß der daraus resultierende Informationsverlust gegenüber den ursprünglichen Meßwerten die durchgeführten Vergleiche als grob einstufen läßt. Dieser Nachteil mußte allerdings in Kauf genommen werden, da die Werte des Normalkollektivs nur in Form von Percentilkurven vorlagen.

Dieser Informationsverlust läßt sich bei dem nun folgenden Vergleich von Zöliakiekranken und nicht Zöliakiekranken und damit bei der Beantwortung von Frage 3) vermeiden; denn hier handelt es sich ausschließlich um eine Auswertung eigener Meßergebnisse.

Bei der Betrachtung der Abbildungen 1 und 2 (Seiten 26 und 27) gewinnt man den Eindruck, daß die dort eingetragenen Werte der Corticalisdicken der zöliakiekranken Buben und - deutlicher noch - die der zöliakiekranken Mädchen überwiegend etwas tiefer liegen als die Werte der nicht zöliakiekranken Kinder. Wenn man dagegen die Abbildungen 3 und 4 (Seiten 28 und 29), in die die Werte der Diaphysendurchmesser eintragen sind, betrachtet, kann man eine ähnliche Verteilung der Meßwerte nicht feststellen: Es scheint dort keine Ansammlung der Werte einer Gruppe im unteren bzw. oberen Bereich zu geben. Es gilt natürlich, diese aus den Abbildungen resultierenden Eindrücke statistisch zu überprüfen.

Bei dem statistischen Test, den wir dazu durchführen, ist darauf zu achten, daß geschlechts- und altersspezifische Einflüsse auf die Meßwerte (so weit wie möglich) ausgeschaltet werden. Die geschlechtsspezifischen Einflüsse schalten wir aus, indem wir Buben und Mädchen getrennt behandeln. Um auch den altersbedingten Trend möglichst weitgehend auszuschalten, betrachten wir die Meßwerte innerhalb geeigneter Altersgruppen, die so gewählt wurden, daß man innerhalb einer jeden Altersgruppe den Einfluß des Alters vernachlässigen kann. Diese Einteilung in Altersgruppen mit den dazugehörigen Meßwerten ist in den Tabellen 11 und 12 (Seiten 37 und 38) wiedergegeben. (Dabei wurden innerhalb der Gruppen die Werte der Größe nach geordnet, da der U-Test, den wir anwenden, auf Ranginformation beruht, vgl. 2.3, Seite 17.)

Tabelle 11: Einteilung der Meßwerte in Altersgruppen (innerhalb der Altersgruppen der Größe nach geordnet): B u b e n .

Altersgruppen	1 - 12 Monate	13 - 21 Monate	22 - 35 Monate
Corticalisdicke:			
Zöliakiekranke	9, 17, 18, 25, 25, 26	15, 18, 22, 28, 28, 30	21, 24, 24, 26, 30, 34, 42
Nicht Zölia- kiekranke	17, 22, 25, 27, 27, 30 32, 33, 34	23, 24, 27, 31, 35, 37 37, 45	28, 33, 34, 37, 43, 45, 51 55
Diaphysendurch- messer:			
Zöliakiekranke	101, 101, 109, 112 113, 117	114, 122, 124, 130 134, 147	108, 117, 121, 129, 144 147, 158
Nicht Zölia- kiekranke	80, 92, 97, 100 108, 111, 113, 120 121	111, 111, 113, 123 131, 133, 144, 145	107, 114, 115, 121, 126 127, 133, 160

Tabelle 12: Einteilung der Meßwerte in Altersgruppen (innerhalb der Altersgruppen der Größe nach geordnet); **M ä d c h e n .**

Altersgruppen	1 - 11 Monate	12 - 20 Monate	21 - 40 Monate
Corticalisdicke:			
Zöliakiekranken	18, 18, 18, 19, 19, 20 20, 20, 21, 23, 26, 27 28	17, 19, 19, 19, 19, 20 22, 23, 23, 24, 25, 25 26, 27, 27, 28, 28	23, 24, 26, 26, 28, 33, 37
Nicht Zöliakiekranken	20, 25, 25, 34, 37, 39	27, 33, 33, 33, 33, 35 35	33, 41, 42, 44, 46, 47, 53 53, 55
Diaphysendurchmesser:			
Zöliakiekranken	92, 101, 102, 106, 106 106, 107, 107, 110, 110 114, 120, 124	104, 108, 109, 109 111, 114, 115, 116 118, 120, 120, 120 121, 122, 123, 124 132	100, 126, 127, 128, 129 138, 139
Nicht Zöliakiekranken	89, 92, 94, 98, 101 119	106, 111, 114, 117 122, 125, 133	118, 120, 131, 138, 142 144, 147, 158, 164

Tabelle 13: Testergebnisse des Vergleichs Zöliakiekranke - Nicht Zöliakiekranke

B u b e n :

Altersgruppen	1 - 12 Monate	13 - 21 Monate	22 - 35 Monate
Corticalisdicke:	Signifikant erniedrigt ($\alpha < 0.02$)	Signifikant erniedrigt ($\alpha < 0.03$)	Signifikant erniedrigt ($\alpha < 0.01$)
Diaphysendurchmesser	Nicht signifikant erniedrigt ($\alpha > 0.5$)	Nicht signifikant erniedrigt ($\alpha > 0.5$)	Nicht signifikant erniedrigt ($\alpha > 0.5$)

M ä d c h e n :

Altersgruppen	1 - 11 Monate	12 - 20 Monate	21 - 40 Monate
Corticalisdicke:	Signifikant erniedrigt ($\alpha < 0.01$)	Signifikant erniedrigt ($\alpha < 0.001$)	Signifikant erniedrigt ($\alpha < 0.001$)
Diaphysendurchmesser:	Nicht signifikant erniedrigt ($\alpha > 0.5$)	Nicht signifikant erniedrigt ($\alpha > 0.4$)	Nicht signifikant erniedrigt ($\alpha > 0.05$)

Dabei bedeutet "signifikant erniedrigt", daß die entsprechenden Größen bei den Zöliakiekranken signifikant niedriger liegen als bei den nicht Zöliakiekranken.

Zum Vergleich zwischen Zöliakiekranken und nicht Zöliakiekranken wird in jeder Altersgruppe (für Corticalisdicke und Diaphysendurchmesser) der auf Seite 17 erwähnte U-Test von Mann-Whitney angewandt, da er für die hier vorliegenden kleinen Stichprobenumfänge besonders geeignet ist. Die Ergebnisse dieses Tests sind (nach Altersgruppen und Geschlecht getrennt) in Tabelle 13 (Seite 39) angegeben. Man erkennt, daß in jeder Altersgruppe die Corticalisdicken der Zöliakiekranken signifikant niedriger liegen als die der nicht Zöliakiekranken, während die Diaphysendurchmesser keinen solchen signifikanten Unterschied aufweisen.

Abschließend wollen wir die aus unseren Meßwerten gewonnenen statistischen Ergebnisse hier noch einmal kurz auflisten: (Die 67 nicht zöliakiekranken, aber zöliakieverdächtig gewesenen Kinder nennen wir dabei kurz die "Vergleichsgruppe"; die genauere Zusammensetzung dieser Gruppe ist auf Seiten 12f. angegeben worden.)

- (1) Die Corticalisdicke ist bei den Zöliakiekranken in jeder Altersgruppe signifikant niedriger als bei den Kindern der Vergleichsgruppe.
- (2) Der Diaphysendurchmesser ist bei den Zöliakiekranken in keiner Altersgruppe signifikant niedriger als bei den Kindern der Vergleichsgruppe.
- (3) Die Häufigkeit der Corticaliswerte, die unterhalb der 50iger-Percentile des Normalkollektivs liegen, ist bei den Zöliakiekranken signifikant höher als diejenige des Normalkollektivs. Bei der Vergleichsgruppe ist die entsprechende Häufigkeit nicht signifikant erhöht.
- (4) Die Häufigkeit der Diaphysendurchmesserwerte, die unter-

halb der 50iger-Percentile des Normalkollektivs liegen, ist bei beiden Patientengruppen signifikant erhöht.

- (5) Unterhalb der 5er-Percentile des Normalkollektivs sind bei beiden Patientengruppen sowohl Corticalisdicken als auch Diaphysendurchmesser signifikant häufiger anzutreffen als die entsprechenden Werte des Normalkollektivs.
- (6) Bei 64.1% der zöliakiekranken Kinder liegt die Corticalisdicke unterhalb der 5er-Percentile des Normalkollektivs. Nur bei 17.9% der Kinder der Vergleichsgruppe liegt die Corticalisdicke unterhalb der 5er-Percentile.
- (7) Oder: Unter den 53 Kindern (beider Patientengruppen zusammen), deren Corticaliswerte unterhalb der 5er-Percentile liegen, befinden sich 41 (= 77.4%) Zöliakiekranken und 12 (= 22.6%) Kinder der Vergleichsgruppe.

4. Diskussion

Als erste Folgerung aus den statistischen Auswertungen unserer Meßwerte (siehe oben Ergebnisse (1) bis (4)) können wir feststellen, daß die Corticalisdicke zur Unterscheidung von Zöliakiekranken und nicht Zöliakiekranken ein besserer Indikator ist als der Diaphysendurchmesser. (Eine ähnliche Vermutung äußerte auch Bonnard, vergleiche | 4 |, Seite 458.)

Dem widerspricht auch nicht das unter Punkt (5) angegebene Ergebnis. Denn es läßt sich aus der Tatsache erklären, daß in beiden Patientenkollektiven gegenüber einem Normalkollektiv überdurchschnittlich viele Minderwüchsige waren. (Minderwüchsige: Körperlänge unterhalb der 3er-Percentile.) Über die Verteilung der Körperlänge in den beiden Patienten-

kollektiven gibt die folgende Tabelle Auskunft:

Tabelle 14:

Aufteilung der Körperlängen der Patienten
auf Percentilintervalle des Normalkollektivs

Percentil- intervalle	Zöliakiekranken		Nicht Zöliakie- kranken	
	Anzahl	in %	Anzahl	in %
Unter der 3er-Percc.	22	44.0	20	40.8
3er- bis 10er-Percc-	12	24.0	13	26.5
10er- bis 50iger-Percc.	12	24.0	4	8.2
50iger- bis 90iger-Percc.	4	8.0	10	20.4
Über der 90iger-Percc.	0	0.0	2	4.1
Summe	50	100.0	49	100.0

Daraus ist ersichtlich, daß in beiden Patientenkollektiven etwa gleich viele Minderwüchsige (44.0% bzw. 40.8%) waren. Auch in den übrigen Percentilintervallen unterscheiden sich die beiden Verteilungen nicht sehr stark.

Um die klinische Bedeutung der unter Abschnitt 3 angegebenen Ergebnisse einzuschätzen, stellen wir zunächst fest, daß die Corticalisverschmälcrung unter die 3er-Perccntile des Normalkollektivs (stellvertretend für eine stark ausgeprägte Osteoporose) bei fast zwei Drittel unserer Zöliakiepatienten zu registrieren war (vgl. Tabelle 9, Seite 32) und daher ein recht wichtiges Symptom darstellt, das wohl bisher noch zu wenig beachtet wurde.

Hinsichtlich der diagnostischen Brauchbarkeit des Symptoms "verringerte Corticalisdicke" (stellvertretend für eine Osteoporose) bei Zöliakie darf man auf Grund unserer Ergebnisse folgendes feststellen:

Bei jeder ausgeprägten Osteoporose im Kindesalter, die sich als eine unter die 5er-Percentile des Normalkollektivs verringerte Corticalisdicke darstellt, sollte an eine Zöliakerkrankung als Ursache gedacht werden. Eine Corticalisdicke im Bereich zwischen der 5er- und 50iger-Percentile schließt natürlich eine Zöliakie nicht aus. Corticalisdicken, die über der 50iger-Percentile des Normalkollektivs liegen, lassen dagegen eine Zöliakie als unwahrscheinlich erscheinen.

Hinsichtlich der Frage nach der differentialdiagnostischen Brauchbarkeit des Symptoms verringerte Corticalisdicke sei noch einmal darauf hingewiesen, daß von den 53 Kindern unserer Untersuchungen, deren Corticalisdicke unterhalb der 5er-Percentile des Normalkollektivs lagen, 77.4% zöliakiekrank waren und nur 22.6% der nicht zöliakiekranken Vergleichsgruppe angehörten, deren Krankheitssymptome gegenüber der Zöliakie differentialdiagnostische Bedeutung hatten.

Die Diagnosen dieser 22.6% (= 12 Fälle) seien kurz aufgeführt:

Nr.	Alter	Diagnose
1	2 Monate	Lactoseintoleranz
2	4 Monate	Pneumonie, V. a. Vitium cordis
3	7 Monate	Galaktosämie mit Hepatomegalie, Nierenmißbildung

Nr.	Alter	Diagnose
4	1 Jahr	M. Hirschsprung , Z. n. mehreren Operationen im Magen-Darm-Trakt wegen Mißbildungen, rezid. Gastroenteritis
5	1 Jahr, 2 Mon.	M. Hirschsprung, Duodenalstenosen durch congenitale Briden, chron. Enteritis
6	1 Jahr, 4 Mon.	Malabsorptionssyndrom, V. a. Kuhmilch-proteinintoleranz
7	2 Jahre, 9 Mon.	Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann, Z. n. Rachitis (deren Natur nicht festgestellt werden konnte)
8	4 Jahre, 4 Mon.	exokrine Pankreasinsuffizienz
9	6 Jahre	Z. n. Gastrektomie
10	7 Jahre, 4 Mon.	Minderwuchs, Bronchiektasen
11	8 Jahre, 5 Mon.	Minderwuchs, rheumatoide Arthritis
12	9 Jahre, 7 Mon.	prop. Minderwuchs

In den hier dargelegten Fällen war - wie schon erwähnt - eine Osteoporose (dargestellt als Verringerung der Corticalisdicke unter die 5er-Percentile) festzustellen. Über die Ursachen der Osteoporose in diesen Fällen können nur Vermutungen geäußert und einige Angaben aus der Literatur zitiert werden (zumal leider in einigen Fällen nur sehr spärliche Informationen über das Krankheitsbild zugänglich waren).

Über frühzeitig einsetzende osteoporotische Knochenveränderungen bei Patienten mit Lactoseintoleranz (wie in Fall 1) ist wiederholt berichtet worden, etwa bei Güller et al. [15], Seiten 107ff.: "...weniger bekannt ist dagegen die Tatsache, daß dieser Enzymdefekt (Lactasemangel) zu einer frühen, schweren Osteoporose führen kann. Wir möchten deshalb anregen, daß bei Pat. mit ungewöhnlich früh einsetzender Demineralisation des Skelets an die Möglichkeit des Lactasemangels zu denken."

Kobayashi et al. [26] stellten 1975 durch Untersuchungen an 15 gesunden Säuglingen (2-8 Mon. alt) fest, daß die intestinale Absorption von Kalzium und Magnesium bei Kindern, die eine lactosefreie Diät bekommen hatten, gegenüber der Ca- und Mg-Absorption bei Kindern, die mit üblicher Milch ernährt worden waren (Kontrollgruppe), erniedrigt war. Die Absorption von Kalzium und Magnesium war dagegen bei Kindern, die zusätzlich zu üblicher Milch ein Lactase-Präparat bekommen hatten, gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Der Mechanismus der Lactosewirkung auf die Ca-Absorption ist nach Kobayashi unklar. Er diskutiert die folgenden Möglichkeiten:

- 1) Lactose könnte Chelat- oder Komplexbildungen mit Ca bewirken und so die Absorption fördern.
- 2) Lactose übt möglicherweise einen unspezifischen Effekt auf den Stoffwechselmechanismus der Zelle aus und führt so zu einer erhöhten Permeabilität für Ca.
- 3) Die intestinale Mikroflora könnte durch Umsetzung der Lactose eine Erniedrigung des intraluminalen pH-Wertes bewirken und so die Absorption von Ca fördern.

Interessanterweise wird bei Stoia [44], Seiten 193ff. 1974 über Osteoporoseerscheinungen bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit Verdauungsstörungen (wie oben unter Nr. 11) berichtet. Als Ursachen werden genannt: "Die Darmschleimhaut der Rheumatiker weist oft Läsionen auf, die das Eindringen von Toxinen ... ermöglichen ... Die Magensekretion nimmt ab, es kommt zu Obstipation, Gärung, Fäulnis. Die Dysfunktion des Darmes hat metabolische Störungen, C-D-Avitaminosen, Störungen im Protein- und Kohlehydratstoffwechsel zur Folge." Osteoporoseerscheinungen sind nach Stoia sowohl bei rheumatischem Fieber als auch bei der rheumatoiden Arthritis zu beobachten. Stoia [44], Seiten 194-95: "Bei rheumatoider Arthritis ist das Magen-Leber-Darm-System sehr oft betroffen: Hypo- oder Anazidität, Gastropse, elongierter Magen, Hypoperistaltik, Obstipation, Symptome von Ulcus duodeni, Leberschäden ... Radiologisch sieht man von Anfang an diffuse Osteoporose, später Erosionen, subchondrale Sklerose ... "

In dem von uns untersuchten Fall (Nr. 11, Seite 44) fielen bei dem Patienten neben seinem Minderwuchs zunächst Verdauungsstörungen auf, weswegen er einer Dünndarm-Saugbiopsie unterzogen wurde. Außerdem klagte das Kind über Beschwerden an Fingern und Zehen, wie sie bei Morbus Raynaud auftreten. Ein zu diesem Zeitpunkt aufgenommenes Röntgenbild der Hand zeigte die Corticalisversmälnerung unter die 5er-Percentile des Normalkollektivs. Erst ein Jahr später wurde dann eine rheumatoide Polyarthrits manifest und diagnostiziert. In diesem Fall verhielt es sich genauso wie von Stoia (s.o.) angegeben wurde, wobei die Osteoporose noch vor den manifesten Gelenkbeschwerden auftrat.

Osteoporotische und osteomalazische Knochenveränderungen nach Gastrektomien als Folge langdauernder (evtl. auch kompensierter) Hypokalzämie sind bekannt; vergleiche Uehlinger [46], Seite 151 und Gossman und Helms [13], Seite 41. Die Bedeutung der Osteoporose nach Gastrektomie dürfte im Kindesalter gering sein, da Gastrektomien im Kindesalter wohl eher selten sind. Unter unseren Patienten war jedoch ein solcher Fall (Nr. 9, Seite 44), in dem auch die Corticalisdicke unter die 5er-Percentile verringert war.

Wenn wir auch auf Grund unserer Untersuchungen an Kindern die Ansicht von Stoia [44], daß es "im Verlaufe von Enteropathien fast regelmäßig zur Osteoporose oder Osteomalazie kommt" in dieser allgemeinen Form nicht bestätigen können (obwohl es möglich ist, daß das Auftreten osteoporotischer Erscheinungen bei enteropathischen Erkrankungen nur eine Frage der Dauer und Intensität der Erkrankung ist), haben wir doch festgestellt, daß die Versmälnerung der Corticalisdicke unter die 5er-Percentile des Normalkollektivs signifikant häufiger bei Kindern mit Verdauungsstörungen (Vergleichsgruppe, die unter Zöliakieverdacht biopsiert wurde) vorkommt als bei gesunden Kindern. Allerdings mußte dabei der Einfluß der bei unseren Patienten gehäuft vorkommenden Minderwüchsigkeit unberücksichtigt bleiben.

Als wesentliches Ergebnis haben unsere Untersuchungen gezeigt, daß die Corticalisdickenmessung Osteoporoseerscheinungen bei zöliakiekranken Kindern erkennen läßt und eine gute zusätzliche Möglichkeit in der Differentialdiagnose zwischen der Zöliakieerkrankung einerseits und mit ähnlichen Symptomen einhergehenden Erkrankungen andererseits bietet. Dieses Ergebnis wird nicht durch die Außerachtlassung des Faktors Körperlänge relativiert, da die Verteilungen der Körperlänge in beiden Patientengruppen annähernd gleich war. (Vergleiche dazu noch einmal Tabelle 14, Seite 42; auch statistisch konnte zwischen beiden Verteilungen mit dem χ^2 -Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.)

Sinnvoll und interessant wäre sicherlich eine Anwendung der Corticalisdickenmessung nicht nur bei Verdauungskrankheiten, sondern auch bei anderen Erkrankungen, die mit osteoporotischen Knochenveränderungen einhergehen, wie etwa rheumatische Erkrankungen, Niereninsuffizienz, landauernde Medikation antiepileptischer Pharmaka; vergleiche dazu die bereits oben erwähnte Arbeit von Stoia [44] und die Arbeiten von Schäfer et al. [43], Kaye und Silverman [25] und Christiansen [6].

Möglicherweise kann die Corticalisdickenmessung auch gewinnbringend in der Differentialdiagnose der Minderwüchsigkeit eingesetzt werden. Hinweis darauf ist unsere folgende Beobachtung: Unter sieben Kindern mit wahrscheinlich zerebral bedingtem Minderwuchs (z.B. einhergehend mit psychomotorischem Entwicklungsrückstand, pränatalen oder perinatalen Schäden) wiesen vier Kinder Corticaliswerte über der 50iger-Perzentile (davon eines sogar über der 95iger-Perzentile) und drei zwischen der 5er- und 50iger-Perzentile auf; bei keinem dieser zerebral-minderwüchsigen Kinder lag also die Corticalisdicke unterhalb der 5er-Perzentile. (Dies ist deshalb erstaunlich, weil bei den Minderwüchsigen wegen der positiven Korrelation

zwischen Corticalisdicke und Körperlänge der Corticaliswert verstärkt nach unten tendieren müßte.) Demgegenüber wiesen die nicht zöliakiekranken Minderwüchsigen mit stark ausgeprägten Störungen des Verdauungssystems (M. Hirschsprung, Galaktosämie, Malabsorption unklarer Genese) Corticaliswerte unterhalb der 5er-Percentile auf.

5. Zusammenfassung

Verschiedene Autoren (Virtama und Mähönen [47], Nusslé et al. [39]) stellten eine positive Korrelation zwischen dem Mineralsalzgehalt und der auf Röntgenbildern gemessenen Corticalisdicke fest. Die Methode der Corticalisdickenmessung wurde seither wiederholt zur objektiven Erfassung und Quantifizierung von Knochensubstanzverlusten angewandt. Bonnard [4] unternahm umfangreiche Längsschnittuntersuchungen an Röntgenbildern gesunder Kinder und stellte die Ergebnisse in Percentilkurven dar.

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde an den Röntgenbildern von Kinderhänden mit einer Meßlupe die Corticalisdicke und der Diaphysendurchmesser von Mittelhandknochen bestimmt.

Die Messungen wurden an zwei Patientengruppen durchgeführt:

64 zöliakiekranken Kinder und

67 nicht zöliakiekranken Kinder, deren Krankheitssymptome sich mit denen der Zöliakie überschneiden (Vergleichsgruppe).

Nachdem wir durch unsere Untersuchungen bestätigen konnten, daß die Meßmethode hinreichend genau und gut reproduzierbar ist, werteten wir unsere Meßwerte nach verschiedenen Fragestellungen hin aus und erhielten im wesentlichen die folgenden Ergebnisse:

- 1) Die Corticalisdicke ist bei der Beurteilung osteoporotischer Knochensubstanzveränderungen aussagekräftiger als der Diaphysendurchmesser.
- 2) Die Corticalisverschmälernng unter die 5er-Percentile des (von Bonnard gemessenen) Normalkollektivs erwies sich als typisches Symptom speziell für die Zöliakie: Sie kam bei 64.1% der zöliakiekranken Kinder und nur bei 17.9% der nicht zöliakiekranken Kinder der Vergleichsgruppe vor.
- 3) Die Corticalisdicke war sowohl bei Buben als auch bei Mädchen - auch bei weitgehender Ausschaltung des Altersinflusses - bei den zöliakiekranken Kindern signifikant niedriger als bei den nicht zöliakiekranken Kindern der Vergleichsgruppe.
- 4) In beiden Patientengruppen zusammen gab es 53 Kinder mit Corticaliswerten unterhalb der 5er-Percentile des Normalkollektivs: Von diesen waren 77.4% zöliakiekranken Kinder und 22.6% nicht zöliakiekranken Kinder der Vergleichsgruppe.
- 5) Die Corticalisdickenmessung kann als klinisch gut brauchbares Hilfsmittel angesehen werden zur Diagnosestellung der Zöliakie und zu ihrer differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Krankheiten, die mit Verdauungsstörungen einhergehen.
- 6) Darüberhinaus ergaben sich Hinweise dafür, daß die Corticalisdickenmessung auch sinnvoll bei der Differentialdiagnose der Minderwüchsigkeit eingesetzt werden kann.

Literaturverzeichnis

- [1] Adams, P., Davies, G. T. und Sweetname, P. M.: Observer Error and Measurement of the Metacarpal. Brit. J. Radiol. 42, Seiten 192-197, 1969.
- [2] Barnett, E. und Nordin, B. E. C.: The Radiological Diagnosis of Osteoporosis. Clin. Radiol. 11, Seiten 166-174, 1960.
- [3] Bock, H. E. (Hrsg.): Pathophysiologie, Band I. Thieme Verlag Stuttgart 1972.
- [4] Bonnard, G. D.: Cortical thickness of diaphysical diameter of the metacarpal bones from the age of three months to eleven years. Acta Helvetica paed., Seiten 445-462, 1968.
- [5] Burkhardt, R.: Diagnosis and treatment of osteoporosis. Münch. Med. Wochenschr. 115, Seiten 1915-1923, 1973.
- [6] Christiansen, C.: Iatrogenic osteomalacia in epileptic children; a controlled trial. Acta paed. Scand. 64 (2), Seiten 219-224, 1975.
- [7] Ekblom, K. und Hed, R.: Calcium studies in partially gastrectomized patients with special reference to the oral intake of calcium. Acta med. Scand. 178, Seiten 193-201, 1965.
- [8] Ewe, K.: Resorption und Sekretion von Calcium im menschlichen Jejunum. Klin. Wochenschr. 46, Seiten 661-666, 1965.
- [9] Ewe, K.: Calcium Absorption in Health and Disease. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 33, Seiten 231-269, 1972.
- [10] Fanconi, G.: Der intestinale Infantilismus und ähnliche Verdauungsstörungen; ihre Behandlung mit Früchten und Gemüse. Jahrb. Kinderheilk., Beih. Nr. 21, S. Karger, Berlin 1928.
- [11] Flury, W.: Osteoporosis and osteomalacia. Schweiz. Med. Wochenschr. 105 (15), Seiten 466-470, 1975.
- [12] Garn, S. M. et. al.: Compact bone deficiency in protein-caloric malnutrition. Science 145, Seite 1444, 1964.
- [13] Gossmann, H. H. und Helms, H.: Knochenveränderungen bei intestinalen Resorptionsstörungen. Dtsch. Med. Wochenschr. 93, Seiten 1219-1223, 1968.
- [14] Gryfe, C. I. et al.: Pattern of Development of Bone in Childhood and Adolescence. Lancet 1, Seiten 523-526, 1971.
- [15] Güller, R. et al.: Osteoporose und Lactoseintoleranz. Schweiz. Med. Wochenschr. 103, Seiten 107-109, 1973.

- 16 | Halbritter, E.: Experimentelle Untersuchungen zur Lokalisation der enteralen Calciumresorption. Z. ges. exp. Med. 154, Seiten 70-86, 1971.
- 17 | Harms, K.: Zur Diagnostik der gliadin-induzierten Cöliakie. Inauguraldiss. München, 1968.
- 18 | Harms, K.: Die Bedeutung des oralen d-Xylose-Tests in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Cöliakie. Z. Kinderheilk. 114, Seiten 221-232, 1973.
- 19 | Harris, O. D. et al.: 47Ca Studies in Adult Coeliac Disease and other Gastrointestinal Conditions with Particular Reference to Osteomalacia. Scand. J. Gastroent. 5, Seiten 169-175, 1970.
- 20 | Harrison, M. und Mullan, B.: Calcium metabolism in osteoporosis; acute and long-term responses to increased calcium intake. Lancet 1961/1, Seiten 1015-1019, 1961.
- 21 | Hesch, D. D., Henning, H. V. et. al.: Früherkennung von Störungen der intestinalen Calciumabsorption bei Niereninsuffizienz. Klin. Wochenschr. 49, Seiten 115-116, 1971.
- 22 | Heuck, F.: Der Knochen bei gastrointestinalen Erkrankungen (Röntgendiagnostik). In: Aktuelle Gastroenterologie (Hrsg.: Bartelheimer, H. und Heisig, N.), Seiten 174-189, Thieme Verlag Stuttgart 1968.
- 23 | Hudson, D. A.: Uptake of Calcium by microvillous membranes of intestinal epithelial cells. Life Sciences 16 (1), Seiten 117-129, 1975.
- 24 | Juergens, J. S., Scholz, D. A. und Wollaeger, E. E.: Severe osteomalacia associated with occult steatorrhoe to nontropical sprue: report of 5 cases. Arch. Intern. Med. 98, Seiten 774-782, 1956.
- 25 | Kaye, M. und Silverman, M.: Calcium metabolism in nephritis. J. Lab. Clin. Med. 66, Seiten 535-548, 1965.
- 26 | Kobayashi, A. et al.: Effects of dietary lactose preparation on the intestinal absorption of calcium and magnesium in normal infants. American. Journal of Clin. Nutrition 28 (7), Seiten 681-683, 1975.
- 27 | Kocian, J.: Kalziumresorption bei Dünndarmerkrankungen. Z. Gastroenterologie 8, Seiten 480-488, 1970.
- 28 | Koller, S.: Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Vierte Auflage, Steinkopf Verlag Darmstadt 1969.
- 29 | Kuhlencordt, F.: Der Knochen bei gastrointestinalen Erkrankungen (Klinik). In: Aktuelle Gastroenterologie (Hrsg.: Bartelheimer, H. und Heisig, N.), Seiten 165-173, Thieme Verlag Stuttgart 1968.
- 30 | Kühnau, J.: Der Knochen bei gastrointestinalen Erkrankungen (Biochemie). In: Aktuelle Gastroenterologie (Hrsg.: Bartelheimer, H. und Heisig, N.), Seiten 160-165, Thieme Verlag Stuttgart 1968.

- [31] Lienert, G. A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik, Band I. Zweite Auflage. Anton Hain Verlag, Meisenheim am Glan 1975.
- [32] Lienert, G. A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik, Tafelband. Anton Hain Verlag, Meisenheim am Glan 1975.
- [33] Malamitsi, A.: Über die Häufigkeit verschiedener klinischer Symptome und pathologischer Laborbefunde bei unter Zöliakieverdacht biopsierten Kindern und ihre Bedeutung für die Indikation zur Dünndarmbiopsie. Inauguraldiss. München 1975.
- [34] Mc. Crae, W. M. und Sweet, W. E.: Diagnosis of osteoporosis in childhood. Brit. J. Radiol. 40, Seite 104, 1967.
- [35] Meulengracht, E.: Acta med. Scand. 101, Seiten 2-3, 1939. (Zitiert nach [29], Angabe ohne Titel.)
- [36] Morgan, D. B.: The metacarpal bone: a comparison of the various indices for the assessment of the amount of bone and for the detection of loss of bone. Clin. Radiol. 24, Seiten 77-82, 1973.
- [37] Niepmann, W.: Experimentelle Untersuchungen zur intestinalen Calciumresorption in Abhängigkeit von der Magenazidität beim Menschen. Klin. Wochenschr. 39, Seiten 1064-1070, 1961.
- [38] Norman, A. W.: The horman-like action of 1.25 (OH) $2CC$ (ametabolite of the fat-soluble vitamin D) in the intestine. Vitamins and Hormones 32, Seiten 325-384, 1974.
- [39] Nusslé, D. et al.: The significance of reduction of bone mass in children with coeliac disease, assessed by measurement of metacarpal cortical thickness. Acta paed. Scand. Seiten 656-657, 1974.
- [40] Posnanski, A. K.: The Hand in Radiologic Diagnosis (Measurement of cortical bone). Seiten 46-48, W. B. Saunders Company Philadelphia-London-Toronto 1974.
- [41] Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Zweite Auflage. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1969.
- [42] Sadowski, P. und Klaus, D.: Die enterale Calcium-Resorption bei Störungen des Calcium-Stoffwechsels. Med. Welt Nr. 42, Seiten 2284-2292. 1968.
- [43] Schäfer, K., Schäfer, P., Koeppel, P. et al.: Untersuchungen zur Frage der urämischen Osteopathie: Störungen der intestinalen Calcium-Resorption in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Dtsch. Med. Wochenschr. 93, Seiten 1018-1022, 1968.
- [44] Stoia, I., Stoia, H.: Beitrag zur Osteoporose durch Verdauungsstörungen mit Rheumasymptomen. Z. Rheumatol. 33, Seiten 193-197, 1974.

- | 45 | Stöver, B. et al.: Idiopathic juvenile osteoporosis. Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuklearmed. 121 (4), Seiten 435-444, 1974.
- | 46 | Uehlinger, E.: Der Knochen bei gastrointestinalen Erkrankungen (Pathologie). In: Aktuelle Gastroenterologie (Hrsg.: Bartelheimer, H. und Heisig, N.), Seiten 149-159, Thieme Verlag Stuttgart 1968.
- | 47 | Virtama, P. und Mähönen, H.: Thickness of the cortical layer as an estimate of mineral content of human finger bones. Brit. J. Radiol. 33, Seiten 60-62, 1960.
- | 48 | Wassermann, R. H. et al.: Some aspects of vitamin-D-dependant calcium-binding protein. Vitamins and Hormones 32, Seiten 299-324, 1974.
- | 49 | Weber, E.: Grundriß der Biologischen Statistik. Sechste Auflage. Gustav Fischer Verlag Jena 1967.

Nachwort

Für die Themenstellung und Anregungen und Unterstützungen bei der Durchführung dieser Arbeit möchte ich Herrn Dr. med. Karsten Harms sehr herzlich danken.

Für die Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Tests danke ich meinem Mann, Herrn Dr. rer. nat. Bernhard Rüger.

Herrn Professor Dr. med. K. Betke danke ich für die freundliche Übernahme der Begutachtung der vorliegenden Arbeit.

Lebenslauf

Am 10. 7. 1945 wurde ich, Grietje Rüger, geb. Logemann, als zweite von vier Töchtern des Diplom-Kaufmannes Werner Logemann und seiner Frau Hanna, geb. Blohm, in Oldenburg (Oldbg.) geboren.

Nach Schulbesuchen in Wildeshausen und Oldenburg legte ich im Februar 1965 an dem neusprachlich-naturwissenschaftlichen Graf-Anton-Günther-Gymnasium in Oldenburg die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Volkswirtschaftslehre in München gab ich nach einigen Semestern auf, um vom Herbst 1967 an das Medizin-studium in München aufzunehmen.

1970 heiratete ich den Diplom-Mathematiker Dr. rer. nat. Bernhard Rüger. Unser Sohn Jan-Martin wurde 1972 geboren.

Im Juni 1973 bestand ich an der Ludwig-Maximilian-Universität München das medizinische Staatsexamen und erhielt nach einem Jahr Medizinalassistententätigkeit in München und Rheinhausen im Februar 1975 die Approbation als Ärztin.

Den ärztlichen Beruf habe ich seither nicht ausgeübt.

München, 1. August 1976

